

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 100 23 085.7

**Anmeldetag:** 11. Mai 2000

**Anmelder/Inhaber:** BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,  
Ingelheim/DE

**Bezeichnung:** Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen  
enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und  
Verfahren zu ihrer Herstellung

**IPC:** C 07 D, A61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.

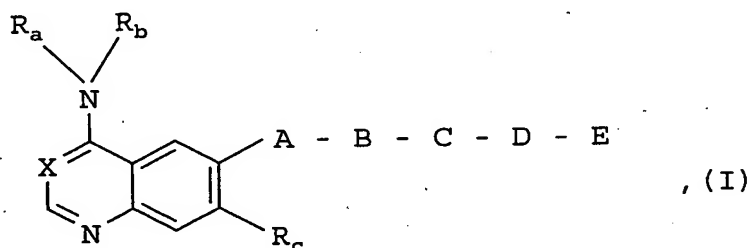
München, den 6. Juli 2000  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Nietiedt

Bicyclische Heterocyklen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

---

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bicyclische Heterocyklen der allgemeinen Formel



deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

$R_a$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

$R_b$  eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste  $R_1$  bis  $R_3$  substituiert ist, wobei

$R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkoxy-, C<sub>2-5</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-5</sub>-Alkynylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine C<sub>3-5</sub>-Alkenyloxy- oder C<sub>3-5</sub>-Alkinyloxygruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

R<sub>1</sub> zusammen mit R<sub>2</sub>, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, eine -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-NH- oder -CH=N-NH-Gruppe und

R<sub>3</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe darstellen,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,3-Allenyl-, 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

eine Ethinylengruppe oder

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine Alkylen-, -CO-alkylen- oder -SO<sub>2</sub>-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält und zusätzlich 1 bis 4 Wasserstoffatome im Alkylenteil durch Fluoratomer ersetzt sein können, wobei die Verknüpfung der -CO-alkylen- oder -SO<sub>2</sub>-alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß,

eine -CO-O-alkylen-, -CO-NR<sub>4</sub>-alkylen- oder -SO<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß, in denen

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe darstellt,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch ein Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

E eine Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine  $C_{2-4}$ -Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil ab Position 2 durch den Rest  $R_5$  substituiert ist, wobei

$R_5$  eine Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

eine N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-N- $(C_{2-4}$ -alkyl)-aminogruppe, in der der  $C_{2-4}$ -Alkylteil ab Position 2 durch den Rest  $R_5$  substituiert ist, wobei  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Di- $(C_{2-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der beide  $C_{2-4}$ -Alkylteile jeweils ab Position 2 durch den Rest  $R_5$  substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkylamino- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-gruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Amino- oder  $C_{1-4}$ -Alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3  $C_{1-4}$ -Alkylgruppen substituierte 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 3-Hexahydro-azepinyl- oder 4-Hexahydro-azepinylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Alkylgruppen durch die Gruppe  $R_5$  substituiert sein kann, wobei  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest  $R_6$  substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

$R_6$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Formyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di- ( $C_{1-4}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest  $R_6$  substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

eine  $C_{3-6}$ -Cycloalkylgruppe,

eine Aryl-, Heteroaryl-,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di- ( $C_{1-4}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder

eine Carbonylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest  $R_6$  substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

$R_6$  eine  $C_{4-7}$ -Cycloalkoxy- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-, Di- ( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, N- ( $C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino-, Hydroxy- $C_{1-2}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{1-2}$ -alkyl-, Amino- $C_{1-2}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Di- ( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Pyrrolidino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Piperidino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Morpholino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Piperazino- $C_{1-2}$ -alkyl- oder N- ( $C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino- $C_{1-2}$ -alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein können, oder

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 3-Piperidinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 4-Piperidinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest  $R_6$  substituiert ist, wobei  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist.

Unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen ist eine Phenylgruppe zu verstehen, die

jeweils durch  $R_7$  monosubstituiert, durch  $R_8$  mono-, di- oder trisubstituiert oder durch  $R_7$  monosubstituiert und zusätzlich durch  $R_8$  mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

$R_7$  eine Cyano-, Carboxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfenyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfinyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)- $C_{1-4}$ -alkylcarbonylamino-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)- $C_{1-4}$ -alkylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylaminosulfonyl- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

$R_8$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Trifluormethyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe oder

zwei Reste  $R_8$ , sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine  $C_{3-5}$ -Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen.

Ferner ist unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Heteroarylgruppen eine 5-gliedrige heteroaromatische Gruppe, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, oder

eine 6-gliedrige heteroaromatische Gruppe zu verstehen, die ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält,



wobei die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen jeweils durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen und die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen jeweils durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe substituiert sein können.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R_a$  ein Wasserstoffatom,

$R_b$  eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste  $R_1$  bis  $R_3$  substituiert ist, wobei

$R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodat,

eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-,  $C_{4-6}$ -Cycloalkoxy-,  $C_{2-5}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-5}$ -Alkynylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe und

$R_3$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Trifluormethyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe darstellen,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,3-Allen- oder 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe,

eine Ethin- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine Alkyl-, -CO-alkyl- oder -SO<sub>2</sub>-alkylgruppe, in denen der Alkylteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält und zusätzlich 1 bis 4 Wasserstoffatome im Alkylteil durch Fluoratome ersetzt sein können, wobei die Verknüpfung der -CO-alkyl- oder -SO<sub>2</sub>-alkylgruppe mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß,

eine -CO-O-alkyl-, -CO-NR<sub>4</sub>-alkyl- oder -SO<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-alkylgruppe, in denen der Alkylteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß, in denen

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe darstellt,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

E eine Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil ab Position 2 durch den Rest R<sub>5</sub> substituiert ist, wobei

$R_5$  eine Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-  
gruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen  
substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen sub-  
stituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der  
jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauer-  
stoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-  
oder N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

eine Di- $(C_{2-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der beide  $C_{2-4}$ -Alkylteile  
jeweils ab Position 2 durch den Rest  $R_5$  substituiert sind, wo-  
bei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und  
 $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkylamino- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-  
gruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere  
 $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituiert ist,

eine  $C_{1-4}$ -Alkylaminogruppe, in der das Stickstoffatom durch eine  
N- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-3-pyrrolidinyl-, N- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-3-piperidinyl-,  
N- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-4-piperidinyl-, N- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-3-hexahydro-aze-  
pinyl- oder N- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-4-hexahydro-azepinylgruppe substitu-  
iert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte  
4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem  
Ringkohlenstoffatom oder an einer der Methylgruppen durch die  
Gruppe  $R_5$  substituiert sein kann, wobei  $R_5$  wie vorstehend er-  
wähnt definiert ist, oder

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte  
6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Me-  
thylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwe-  
felatom, durch eine durch den Rest  $R_6$  substituierte Iminogrup-

pe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

$R_6$  eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Formyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest  $R_6$  substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

eine  $C_{3-6}$ -Cycloalkylgruppe,

eine Aryl-,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,

$C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder

eine Carbonylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest  $R_6$  substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

$R_6$  eine  $C_{4-7}$ -Cycloalkoxy- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Hy-

droxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino-, Hydroxy- $C_{1-2}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{1-2}$ -alkyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Pyrrolidino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Piperidino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Morpholino- $C_{1-2}$ -alkyl- oder N- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino- $C_{1-2}$ -alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein können, oder

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 3-Piperidinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 4-Piperidinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest  $R_6$  substituiert ist, wobei  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch  $R_7$  monosubstituiert, durch  $R_8$  mono-, di- oder trisubstituiert oder durch  $R_7$  monosubstituiert und zusätzlich durch  $R_8$  mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

$R_7$  eine Cyano-, Carboxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfenyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfinyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)- $C_{1-4}$ -alkylcarbonylamino-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)- $C_{1-4}$ -alkylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylaminosulfonyl- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen

Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

R<sub>8</sub> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe oder

zwei Reste R<sub>8</sub>, sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine C<sub>3-5</sub>-Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>b</sub> eine Phenyl- oder Benzylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> substituiert ist, wobei

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe darstellen,

X ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,

C eine 1,3-Allen- oder 1,2-Vinylengruppe,

eine Ethin- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine  $C_{1-4}$ -Alkylengruppe,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch ein Carbonylgruppe,

E eine Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-N- $(C_{2-4}$ -alkyl)-aminogruppe, in der der  $C_{2-4}$ -Alkylteil ab Position 2 durch den Rest  $R_5$  substituiert ist, wobei

$R_5$  eine  $C_{1-3}$ -Alkoxy- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonyl- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-imino-  
gruppe ersetzt ist, darstellt,

eine Di- $(C_{2-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der beide  $C_{2-4}$ -Alkylteile jeweils ab Position 2 durch den Rest  $R_5$  substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine  $C_{3-5}$ -Cycloalkylamino- oder  $C_{3-5}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-  
gruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Methylgruppen durch die Gruppe  $R_5$  substituiert sein kann, wobei  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine durch den Rest  $R_6$  substituierte Iminogruppe ersetzt ist, wobei

$R_6$  eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

eine Aryl- oder  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonylgruppe oder

eine  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonylgruppe,

$R_6$  eine  $C_{4-7}$ -Cycloalkoxy- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-4}$ -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe substituiert sein kann, oder

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, 3-Piperidinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, 4-Piperidinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest  $R_6$  substituiert ist, wobei  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die



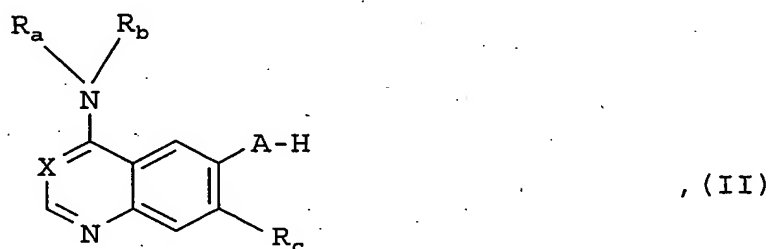
durch  $R_8$  mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

$R_8$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Trifluormethyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe darstellt,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

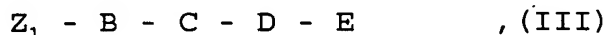
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_c$ , A und X wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B bis E wie eingangs erwähnt definiert sind und  $Z_1$  eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Hydroxygruppe darstellt.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels zweckmäßigerweise bei

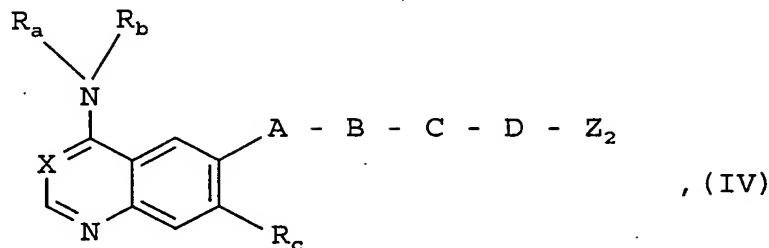
Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Z<sub>1</sub> eine Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zweckmäßigerweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, Pyridin oder 2-Dimethylaminopyridin, in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt:

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Z<sub>1</sub> eine Hydroxygruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, Hexamethyldisilazan, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycol-diethylether oder Sulfolan und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie 4-Dimethylaminopyridin bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der der Rest E über ein Stickstoffatom mit dem Rest D verknüpft ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_c$ , A bis D und X wie eingangs erwähnt definiert sind und

$Z_2$  eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy- oder Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$E'$  einen der für E eingangs erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Rest D verknüpft ist.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkalihalogenid bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $150^\circ\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $-10$  und  $100^\circ\text{C}$ , durchgeführt.

Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel V durchgeführt werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Hydroxyphosphorylgruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, so kann diese durch Umsetzung mit einem Amin in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die nachträgliche Veresterung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlor-silan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid

oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenyl-phosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Esterbildung kann auch durch Umsetzung einer Verbindung, die eine Carboxy- oder Hydroxyphosphorylgruppe enthält, mit einem entsprechenden Alkylhalogenid erfolgen.

Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylderivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweck-

mäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton oder Butyraldehyd in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumtriacetoxiborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung kann auch in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

Die nachträgliche Amidbildung wird durch Umsetzung eines entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Amin gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei das eingesetzte Amin gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Phosphonogruppe eine Alkylgruppe wie die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder n-Butylgruppe, die Phenyl- oder Benzylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch,

z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarboxylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primärenamins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Spaltung nur eines Alkylrestes von einer O,O'-Dialkylphosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ethyl-methylketon, Acetonitril oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 40 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 60 und 100°C.



Die Abspaltung beider Alkylreste von einer O,O'-Dialkyl-phosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Jodtrimethylsilan, Bromtrimethylsilan oder Chlortrimethylsilan/Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen

Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxy-, Hydroxyphosphoryl-, Sulfo- oder 5-Tetrazolylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I und II).

Beispielsweise erhält man eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung einer in 4-Stellung entspre-

chend substituierten 7-Fluor-6-nitroverbindung mit einem entsprechenden Alkoholat und anschließender Reduktion der so erhaltenen Nitroverbindung oder

eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel IV durch Umsetzung einer in 4-Stellung entsprechend substituierten 7-Fluor-6-nitroverbindung mit einem entsprechenden Alkoholat, anschließender Reduktion der so erhaltenen Nitroverbindung und anschließend Acylierung mit einer entsprechenden Verbindung.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Hemmung der EGF-R vermittelten Signalübertragung kann z.B. mit Zellen nachgewiesen werden, die humanen EGF-R exprimieren und deren Überleben und Proliferation von Stimulierung durch EGF bzw. TGF-alpha abhängt. Hier wurde eine Interleukin-3-(IL-3) abhängige Zelllinie murinen Ursprungs verwendet, die derart genetisch verändert wurde, daß sie funktionellen humanen EGF-R exprimiert. Die Proliferation dieser F/L-HERC genannten Zellen kann daher entweder durch murines IL-3 oder durch EGF stimuliert werden (siehe von Rüden, T. et al. in EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) und Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988)).

Als Ausgangsmaterial für die F/L-HERc Zellen diente die Zelllinie FDC-P<sub>1</sub>, deren Herstellung von Dexter, T. M. et al. in J. Exp. Med. 152, 1036-1047 (1980) beschrieben wurde. Alternativ können aber auch andere Wachstumsfaktor-abhängige Zellen verwendet werden (siehe beispielsweise Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988), Shibuya, H. et al. in Cell 70, 57-67 (1992) und Alexander, W. S. et al. in EMBO J. 10, 3683-3691 (1991)). Zur Expression der humanen EGF-R cDNA (siehe Ullrich, A. et al. in Nature 309, 418-425 (1984)) wurden rekombinante Retroviren verwendet, wie in von Rüden, T. et al., EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) beschrieben, mit dem Unterschied, daß zur Expression der EGF-R cDNA der retrovirale Vektor LXSN (siehe Miller, A. D. et al. in BioTechniques 7, 980-990 (1989)) eingesetzt wurde und als Verpackungszelle die Linie GP+E86 (siehe Markowitz, D. et al. in J. Virol. 62, 1120-1124 (1988)) diente.

Der Test wurde wie folgt durchgeführt:

F/L-HERc Zellen wurden in RPMI/1640 Medium (BioWhittaker), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FCS, Boehringer Mannheim), 2 mM Glutamin (BioWhittaker), Standardantibiotika und 20 ng/ml humanem EGF (Promega), bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> kultiviert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden  $1,5 \times 10^4$  Zellen pro Vertiefung in Triplikaten in 96-Loch-Platten in obigem Medium (200 µl) kultiviert, wobei die Proliferation der Zellen entweder mit EGF (20 ng/ml) oder murinem IL-3 stimuliert wurde. Als Quelle für IL-3 dienten Kulturüberstände der Zelllinie X63/0 mIL-3 (siehe Karasuyama, H. et al. in Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% betrug. Die Kulturen wurden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96<sup>TM</sup> AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wurde in Prozent der Kontrolle (F/LHERc Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC<sub>50</sub>), abgeleitet. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGF-ab- hängigen Prolife- ration IC <sub>50</sub> [nM]
1	< 0.35
2 (3)	0.35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinasen hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose,  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.

Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome.

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden, wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen etc..

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch, broncholytisch und/oder entzündungshemmend wirksamen Substanzen angewendet werden. Für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden Substanzen gegeben

werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

## Herstellung der Ausgangsverbindungen:

### Beispiel I

6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-chinazolin

1.00 g 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-nitro-chinazolin wird in 16 ml Wasser, 35 ml Ethanol und 1.3 ml Eisessig gelöst und zum Sieden erhitzt. Dann werden unter Rühren 540 mg Eisenpulver zugegeben. Das Reaktionsgemisch noch ca. 35 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit 15 ml Ethanol verdünnt, mit 15 N Natronlauge alkalisch gestellt, mit 20 g Extrelut versetzt und ca. 20 Minuten gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit 200 ml warmem Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt, mit ca. 30 ml Wasser versetzt und 3 x mit je 70 ml Methylenchlorid/Methanol (9:1) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei ein beigefarbener Feststoff zurückbleibt.

Ausbeute: 716 mg (76 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 191-198°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 470, 472 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)ethoxy]-chinazolin

Schmelzpunkt: 197°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 456, 458 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)methoxy]-chinazolin

Schmelzpunkt: 207-208°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 442, 444 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-



4-yl)oxy]-chinazolin

Schmelzpunkt: 170°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 428, 430 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-cyclopropyl-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 209°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0.68 (Kieselgel, Essigester)

### Beispiel II

4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyl-oxy]-6-nitro-chinazolin

Zu einer Lösung aus 1.45 g 3-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-propan-1-ol in 40 ml Tetrahydrofuran werden 360 mg Natriumhydrid gegeben. Die entstandene weiße Suspension wird 15 Minuten bei 65°C gerührt, abgekühlt und mit 1.45 g 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin versetzt, wobei sich das Gemisch schlagartig dunkelrot färbt. Das Reaktionsgemisch wird zunächst noch 10 Minuten bei Raumtemperatur, anschließend 45 Minuten bei 65 °C gerührt. Da die Umsetzung noch nicht vollständig ist, werden nochmals 150 mg Natriumhydrid zugesetzt und es wird weitere 45 Minuten bei 65 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der braune Rückstand mit 50 ml Eiswasser verrührt. Die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konzentrierter Ammoniak-Lösung (90:10:0.05) gereinigt. Ausbeute: 1.30 g (65 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.28 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 500, 502 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethoxy]-6-nitro-chinazolin

Schmelzpunkt: 152°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 486, 488 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-6-nitro-chinazolin

Schmelzpunkt: 205-207°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 472, 474 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-6-nitro-chinazolin

Schmelzpunkt: 219°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 458, 460 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin (Durchführung in Dimethylformamid mit Kalium-tert-butylat als Base)

Schmelzpunkt: 211-213°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 389, 391 [M+H]<sup>+</sup>

## Herstellung der Endprodukte:

### Beispiel 1

4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Zu einer Lösung aus 300 mg 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-chinazolin in 7 ml Dichlormethan werden 0.28 ml Triethylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird im Eis/Natriumchlorid-Kühlbad auf etwa -10°C abgekühlt. Anschließend wird eine Lösung aus 59 µl Acrylsäurechlorid in 1 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 10 Minuten zuge tropft. Das Kühlbad wird entfernt und das Gemisch wird noch 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf 20 ml Eiswasser gegossen und mit 2-3 ml 2 N Natronlauge versetzt, wobei ein heller Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Wasser nachgewaschen und in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das harzartige Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konzentrierter Ammoniak-Lösung (90:10:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 118 mg (35 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 524, 526 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Schmelzpunkt: 129°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 510, 512 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Schmelzpunkt: 174°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 496, 498 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-  
6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Schmelzpunkt: 166°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 482, 484 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-  
6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzen-  
trierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 40:10:0.5)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 496, 498 [M+H]<sup>+</sup>

(5) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-  
methoxy]-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Aluminiumoxid, Aktivität III; Essigester/Me-  
thanol = 4:1)

Massenspektrum (EI): m/z = 509, 511 [M]<sup>+</sup>

(6) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)pro-  
pyloxy]-6-[(3-ethoxycarbonyl-1-oxo-2-propen-1-yl)amino]-chi-  
nazolin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.28 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzen-  
trierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 596, 598 [M+H]<sup>+</sup>

## Beispiel 2

4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)pro-  
pyloxy]-6-[(1-oxo-2,4-hexadien-1-yl)amino]-chinazolin

Zu 31 mg Sorbinsäure in 1 ml Tetrahydrofuran werden unter  
Eisbad-Kühlung 40 µl Isobutylchloroformat gefolgt von 45 µl N-  
Methylmorpholin gegeben. Die weiße Suspension wird eine Minute  
gerührt, dann wird eine Lösung aus 100 mg 6-Amino-4-[(3-brom-  
phenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-china-  
zolin in 1.5 ml Pyridin zugesetzt. Das Eisbad wird entfernt

und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird es auf 20 ml Eiswasser gegossen, 30 Minuten gerührt und mit einigen Tropfen 2 N-Natronlauge auf pH 9-10 eingestellt. Die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das harzartige Rohprodukt wird chromatographisch über eine Aluminiumoxid-Säule (Aktivität III) mit Methylenchlorid/Methanol (99.5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 62 mg (52 % der Theorie)

$R_f$ -Wert: 0.29 (Aluminiumoxid, Aktivität III; Methylenchlorid/Methanol = 98:2)

Massenspektrum (EI):  $m/z$  = 563, 565  $[M]^+$

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

$R_f$ -Wert: 0.26 (Aluminiumoxid, Aktivität III; Methylenchlorid/Methanol = 98:2)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 538, 540  $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(3-phenyl-1-oxo-2-propen-1-yl)amino]-chinazolin

$R_f$ -Wert: 0.26 (Aluminiumoxid, Aktivität III; Methylenchlorid/Methanol = 98:2)

Massenspektrum (EI):  $m/z$  = 599, 601  $[M]^+$

(3) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

$R_f$ -Wert: 0.40 (Aluminiumoxid, Aktivität III; Methylenchlorid/Methanol = 98:2)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 536, 538  $[M+H]^+$

### Beispiel 3

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu einer Lösung aus 640 mg 4-Brom-2-butensäure in 10 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 0.67 ml Oxalylchlorid und ein Tropfen Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch ca. eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das entstandene Säurechlorid wird am Rotationsverdampfer im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wird das Rohprodukt in 10 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eisbad-Kühlung zu einer Mischung aus 1.00 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 1.60 ml Hünigbase in 50 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 Stunden im Eisbad und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 2.90 ml Diethylamin zugesetzt und das Gemisch wird 2.5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (19:1) gereinigt.

Ausbeute: 550 mg (40 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 114°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 498, 500 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 3 werden die folgenden Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 510 [M-H]<sup>-</sup>

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.44 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konzentrierte wäßrige Ammoniak-Lösung = 9:1:0.1)

Massenspektrum (EI): m/z = 538, 540 [M]<sup>+</sup>

Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dibutylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-methylsulfonyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- {4- [(N,N-di-methylamino) carbonyl] -piperazin-1-yl} -1-oxo-2-buten-1-yl) -amino] -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (pyrrolidin-1-yl) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (N-cyclopropyl-N-methylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (N-cyclopropyl-methyl-N-methylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropyl-methoxy-chinazolin

(14) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (N,N-dimethylami-no) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (N,N-diethylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (piperidin-1-yl) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (morpholin-4-yl) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (4-methyl-pipera-zin-1-yl) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chi-nazolin

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (4-methylsulfonyl-piperazin-1-yl) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmeth-oxo-chinazolin



(20) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (morpholin-4-yl) -1,4-dioxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- ({4-[(3-N,N-dimethyl-amino-propan-1-yl) amino] -1,4-dioxo-2-buten-1-yl} amino) -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(22) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- ({2-[(N,N-diethylamino)methyl] -1-oxo-2-propen-1-yl} amino) -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(23) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- ({4-[N,N-bis(2-methoxyethyl) amino] -1-oxo-2-buten-1-yl} amino) -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- ({4-[N-(2-methoxyethyl) -N-methylamino] -1-oxo-2-buten-1-yl} amino) -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (N,N-dimethylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclobutylmethoxy-chinazolin

(27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (N,N-dimethylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclopentylmethoxy-chinazolin

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (N,N-dimethylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7-cyclohexylmethoxy-chinazolin

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino] -6- { [4- (N,N-dimethylamino) -1-oxo-2-buten-1-yl] amino} -7- (2-cyclopropyl-ethoxy) -chinazolin

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-(3-cyclopropyl-propyloxy)-chinazolin

#### Beispiel 4

##### Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

##### Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablet-  
tiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs ge-  
glänzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

### Beispiel 5

#### Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

##### Zusammensetzung:

##### 1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

##### Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette  
und einseitiger Teilkerbe.

### Beispiel 6

#### Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

##### Zusammensetzung:

##### 1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>

300,0 mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 7

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff		150,0 mg
Maisstärke getr.	ca.	180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca.	87,0 mg
Magnesiumstearat		<u>3,0 mg</u>
	ca.	420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

### Beispiel 8

#### Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550,0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

#### Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

### Beispiel 9

#### Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

#### Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf

Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

#### Beispiel 10

##### Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

###### Zusammensetzung:

Wirkstoff		10,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.		
Aqua bidest	ad	2,0 ml

###### Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

#### Beispiel 11

##### Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

###### Zusammensetzung:

Wirkstoff		50,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.		
Aqua bidest	ad	10,0 ml

###### Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

### Beispiel 12

#### Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Lactose für Inhalationszwecke	<u>15,0 mg</u>
	20,0 mg

#### Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

Kapselgewicht: 70,0 mg

Kapselgröße = 3

### Beispiel 13

#### Inhalationslösung für Handvernebler mit 2,5 mg Wirksubstanz

1 Hub enthält:

Wirksubstanz	2,500 mg
Benzalkoniumchlorid	0,001 mg
1N-Salzsäure q.s.	
Ethanol/Wasser (50/50)	ad 15,000 mg

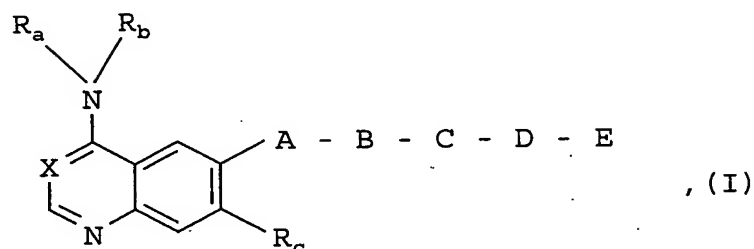
#### Herstellung:

Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/-Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

Füllmasse des Behälters: 4,5 g

### Patentansprüche

#### 1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

$R_b$  eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste  $R_1$  bis  $R_3$  substituiert ist, wobei

$R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome,

eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-,  $C_{4-6}$ -Cycloalkoxy-,  $C_{2-5}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-5}$ -Alkynylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine  $C_{3-5}$ -Alkenyloxy- oder  $C_{3-5}$ -Alkynyloxygruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine  $C_{1-4}$ -Alkylsulfenyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfinyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,



eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

R<sub>1</sub> zusammen mit R<sub>2</sub>, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, eine -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-NH- oder -CH=N-NH-Gruppe und

R<sub>3</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe darstellen,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,3-Allenyl-, 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

eine Ethinylengruppe oder

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine Alkylen-, -CO-alkylen- oder -SO<sub>2</sub>-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält und zusätzlich 1 bis 4 Wasserstoffatome im Alkylenteil durch Fluoratome ersetzt sein können, wobei die Verknüpfung der -CO-alkylen- oder -SO<sub>2</sub>-alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß,

eine -CO-O-alkylen-, -CO-NR<sub>4</sub>-alkylen- oder -SO<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-alkylen-  
gruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß, in denen

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe darstellt,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch ein Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

E eine Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil ab Position 2 durch den Rest R<sub>5</sub> substituiert ist, wobei

R<sub>5</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauer-

stoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

eine N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil ab Position 2 durch den Rest R<sub>5</sub> substituiert ist, wobei R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Di-(C<sub>2-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C<sub>2-4</sub>-Alkylteile jeweils ab Position 2 durch den Rest R<sub>5</sub> substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-gruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Amino- oder C<sub>1-4</sub>-Alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituierte 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-, 3-Hexahydro-azepinyl- oder 4-Hexahydro-azepinylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Alkylgruppen durch die Gruppe R<sub>5</sub> substituiert sein kann, wobei R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R<sub>6</sub> substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

$R_6$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Formyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest  $R_6$  substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

eine  $C_{3-6}$ -Cycloalkylgruppe,

eine Aryl-, Heteroaryl-,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder

eine Carbonylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest  $R_6$  substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

$R_c$  eine  $C_{4-7}$ -Cycloalkoxy- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, N-( $C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino-, Hydroxy- $C_{1-2}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{1-2}$ -alkyl-, Amino- $C_{1-2}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Pyrrolidino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Piperidino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Morpholino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Piperazino- $C_{1-2}$ -alkyl- oder N-( $C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino- $C_{1-2}$ -alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein können, oder

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 3-Piperidinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 4-Piperidinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl- $C_{1-4}$ -alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest  $R_c$  substituiert ist, wobei  $R_c$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch  $R_7$  monosubstituiert, durch  $R_8$  mono-, di- oder trisubstituiert oder durch  $R_7$  monosubstituiert und zusätzlich durch  $R_8$  mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

$R_7$  eine Cyano-, Carboxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfenyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfinyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonylamino-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)- $C_{1-4}$ -alkylcarbonylamino-,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonylamino-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)- $C_{1-4}$ -alkylsulfonyl-

amino-, Aminosulfonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylaminosulfonyl- oder Di-  
( $C_{1-4}$ -Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die  
durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert  
ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen  
Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung  
durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfin-  
yl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-imino-Gruppe  
ersetzt sein kann, und

$R_8$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-,  
Trifluormethyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe oder

zwei Reste  $R_8$ , sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome ge-  
bunden sind, zusammen eine  $C_{3-5}$ -Alkylen-, Methylendioxy- oder  
1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen,

und unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Res-  
ten erwähnten Heteroarylgruppen eine 5-gliedrige heteroaroma-  
tische Gruppe, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder  
Schwefelatom oder eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder  
Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, oder

eine 6-gliedrige heteroaromatische Gruppe zu verstehen ist,  
die ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen heteroaromatischen  
Gruppen jeweils durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen und  
die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen heteroaromatischen Grup-  
pen jeweils durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen oder  
durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Tri-  
fluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe substitu-  
iert sein können,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß An-  
spruch 1, in denen

$R_a$  ein Wasserstoffatom,

$R_b$  eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste  $R_1$  bis  $R_3$  substituiert ist, wobei

$R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-,  $C_{4-6}$ -Cycloalkoxy-,  $C_{2-5}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-5}$ -Alkynylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe und

$R_3$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Trifluormethyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe darstellen,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,3-Allenyl-, 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe,

eine Ethinyl- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine Alkylen-, -CO-alkylen- oder -SO<sub>2</sub>-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält und zusätzlich 1 bis 4 Wasserstoffatome im Alkylenteil durch Fluoratomer ersetzt sein können, wobei die Verknüpfung der -CO-alkylen- oder -SO<sub>2</sub>-alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß,

eine -CO-O-alkylen-, -CO-NR<sub>4</sub>-alkylen- oder -SO<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß, in denen

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe darstellt,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch ein Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

E eine Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil ab Position 2 durch den Rest R<sub>5</sub> substituiert ist, wobei

R<sub>5</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauer-



stoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

eine Di-(C<sub>2-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C<sub>2-4</sub>-Alkylteile jeweils ab Position 2 durch den Rest R<sub>5</sub> substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-  
gruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituiert ist,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkylaminogruppe, in der das Stickstoffatom durch eine N-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-3-pyrrolidinyl-, N-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-3-piperidinyl-, N-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-4-piperidinyl-, N-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-3-hexahydro-azepinyl- oder N-(C<sub>1-2</sub>-Alkyl)-4-hexahydro-azepinylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Methylgruppen durch die Gruppe R<sub>5</sub> substituiert sein kann, wobei R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R<sub>6</sub> substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

R<sub>6</sub> eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, Formyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest  $R_6$  substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

eine  $C_{3-6}$ -Cycloalkylgruppe,

eine Aryl-,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl- oder Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder

eine Carbonylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest  $R_6$  substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

$R_6$  eine  $C_{4-7}$ -Cycloalkoxy- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, N- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino-, Hydroxy- $C_{1-2}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{1-2}$ -alkyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Pyrrolidino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Piperidino- $C_{1-2}$ -alkyl-, Morpholino- $C_{1-2}$ -alkyl- oder N- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-piperazino- $C_{1-2}$ -alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein können, oder

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 4-Piperidinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl-C<sub>1-4</sub>-alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R<sub>6</sub> substituiert ist, wobei R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R<sub>7</sub> monosubstituiert, durch R<sub>8</sub> mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R<sub>7</sub> monosubstituiert und zusätzlich durch R<sub>8</sub> mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R<sub>7</sub> eine Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-4</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-C<sub>1-4</sub>-alkylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

R<sub>8</sub> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe oder

zwei Reste  $R_8$ , sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine  $C_{3-5}$ -Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

$R_a$  ein Wasserstoffatom,

$R_b$  eine Phenyl- oder Benzylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste  $R_1$  und  $R_2$  substituiert ist, wobei

$R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe darstellen,

X ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,

C eine 1,3-Allen- oder 1,2-Vinylengruppe,

eine Ethin- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine  $C_{1-4}$ -Alkylengruppe,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Carbonylgruppe,

E eine Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil ab Position 2 durch den Rest R<sub>5</sub> substituiert ist, wobei

R<sub>5</sub> eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauerstoffatom, durch eine Sulfonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

eine Di-(C<sub>2-4</sub>-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C<sub>2-4</sub>-Alkylteile jeweils ab Position 2 durch den Rest R<sub>5</sub> substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylamino- oder C<sub>3-5</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-  
gruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Methylgruppen durch die Gruppe R<sub>5</sub> substituiert sein kann, wobei R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine durch den Rest R<sub>6</sub> substituierte Iminogruppe ersetzt ist, wobei

$R_6$  eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoffatom,

eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

eine Aryl- oder  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonylgruppe oder

eine  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonylgruppe,

$R_6$  eine  $C_{4-7}$ -Cycloalkoxy- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-4}$ -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe substituiert sein kann, oder

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, 3-Piperidinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, 4-Piperidinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl- $C_{1-3}$ -alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest  $R_6$  substituiert ist, wobei  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die durch  $R_8$  mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

$R_8$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Trifluormethyl- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe darstellt,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

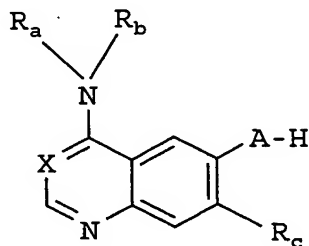
5. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 4 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

6. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge sowie zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase geeignet ist.

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (II)

in der

$R_a$  bis  $R_c$ , A und X wie in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

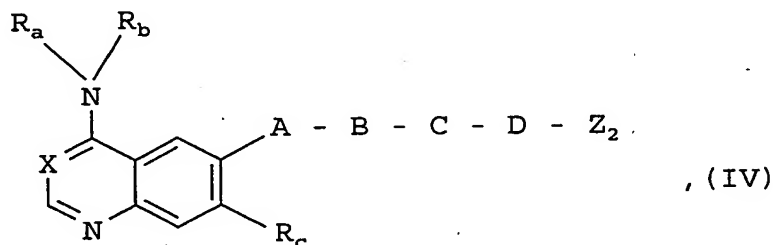


in der

B bis E wie in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnt definiert sind und

$Z_1$  eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der der Rest E über ein Stickstoffatom mit dem Rest D verknüpft ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_c$ , A bis D und X wie in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnt definiert sind und

$Z_2$  eine Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$E'$  einen der für E in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Rest D verknüpft ist, umgesetzt wird und

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe ent-



hält, mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Hydroxyphosphorylgruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Amin in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

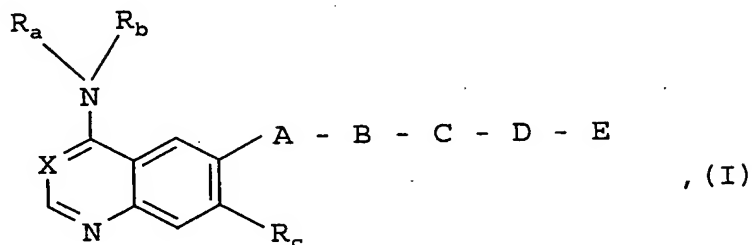
erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

### Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_c$ , A bis E und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.